

Verwendung von Desoxypeganin zur Behandlung schizophrener Psychosen

Schizophrenie ist eine tief greifende endogene psychiatrische Erkrankung (Psychose), die mit Veränderungen der Gedanken, der Wahrnehmung und des Verhaltens eines Betroffenen einhergeht.

Bei einer schizophrenen Psychose kann praktisch jede psychische Funktion verändert sein. Es zeigen sich eine Vielzahl von Beschwerden, die nicht bei allen Schizophrenie-Erkrankten gleich stark ausgeprägt sein müssen. Grundsätzlich wird bei den Schizophrenien zwischen Grundbeschwerden und akzessorischen Beschwerden unterschieden.

Zu den Grundbeschwerden, bei denen es sich um direkt von der schizophrenen Psychose verursachte Störungen handelt, zählen Denkstörungen, Störungen des Gefühlslebens (Affekt) und des Antriebs, Verlust der Wirklichkeit (Autismus) sowie die so genannte „Ich-Störung“, unter der das gespaltene Erleben der eigenen Persönlichkeit verstanden wird.

Zu den akzessorischen Symptomen, d. h. den Beschwerden, die die schizophrenen Patienten in Zusammenhang mit den Grundbeschwerden entwickeln können, gehören Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Manerismus und Größenwahn.

Psychotische Patienten verlieren ihre Fähigkeit, geistig und emotional mit anderen Menschen kommunizieren und fortlaufende Ereignisse in ihrem Inhalt und ihrer Bedeutung realistisch beurteilen zu können. Wesentlich ist, dass Schizophrenie nicht in einer logischen, Ursache und Wirkung miteinander verknüpfenden Weise denken, die mit Ereignissen in der wirklichen Welt übereinstimmen. So können schizophrene Patienten bizarre Wahnvorstellungen haben, die jegliche Be-

ziehung zur Realität vermissen lassen. Schizophrene erleben auch Halluzinationen, die gewöhnlicherweise akustischer Natur sind.

Neben den angesprochenen Denkstörungen geht die Schizophrenie bei vielen Betroffenen auch mit schweren emotionalen Beeinträchtigungen einher, und sie leiden häufig unter Kontaktarmut und fürchten den Umgang mit anderen Menschen.

Die oben angeführten Schizophreniesymptome sind von emotionalen Störungen, die nicht nur bei Schizophrenie auftreten, abzugrenzen. Zu diesen „nonschizophrenie“ Symptomen werden Angst, Spannung, Erregtheit, Schuldgefühle, Depression, Desorientierung und psychosomatische Symptome gezählt.

Die Arten der Beschwerden bei Schizophrenie und bei anderen emotionalen Störungen sind einander sehr ähnlich und können oft nicht unterschieden werden. Daher wurde ein Katalog mit spezifischen Richtlinien für die Diagnose von Schizophrenie entwickelt, der auf dem Fehlen oder Auftreten konkreter, leicht beobachtbarer Verhaltensweisen basiert. So ist für die Diagnose einer Schizophrenie gemäß Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) mindestens ein eindeutiges Symptom aus der Gruppe von Symptomen notwendig, die aus

1. Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung oder Gedankenentzug, Gedankenausbreitung;
2. Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten bzgl. Körperbewegungen, Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen; Wahnwahrnehmungen;
3. Kommentierende oder dialogische Stimmen; und
4. Anhaltender, kulturell unangemessener und völlig unrealistischer Wahn

besteht, oder es müssen mindestens zwei Symptome aus der Gruppe vorliegen, die aus

5. anhaltenden Halluzination jeder Sinnesmodalität;

6. Gedankenabreißen oder Einschiebungen in den Gedankenfluss;

7. Katatone Symptome wie Erregung, Halterungsstereotypien; Negativismus oder Stupor; und

8. „negative“ Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachte oder inadäquate Affekte

besteht. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Ursachen der schizophrenen Symptome auch von anderen Entstehungsmöglichkeiten wie etwa Drogen- und Medikamentenmissbrauch, Hirntumore und anderen neurologische Erkrankungen abzugrenzen sind.

Schätzungsweise leidet 1 % der Weltbevölkerung an einer klassischen Schizophrenie, d. h. einer Form dieser Psychose, bei der die Symptome so massiv und eindeutig sind, dass es keine diagnostischen Zweifel gibt.

Die genauen Ursachen einer schizophrenen Erkrankung sind noch unbekannt, jedoch spielen die chemischen Botenstoffe, welche die Nervensignale weiterleiten (Neurotransmitter) eine entscheidende Rolle. Früher nahm man an, dass die Schizophrenie eine Folge der Überproduktion am Neurotransmitter Dopamin sei. Spätere Untersuchungen wiesen jedoch darauf hin, dass ein Teil der Signaltransduktionswege des Dopamins überaktiv ist. So wurde nachgewiesen, dass die zur Behandlung der Schizophrenie eingesetzten Neuroleptika die Wirkung des Dopamins im Gehirn durch Bindung an postsynaptische Dopaminrezeptoren aufheben.

In der bei weitem überwiegenden Zahl von entsprechenden Untersuchungen wurde in Übereinstimmung mit der Hypothese eines überaktiven Dopamin-Signaltransduktionsweges eine verringerte oder unveränderte Monoaminoxidaseaktivität bei Schizophrenie-Patienten gegenüber nicht schizophrenen Probanden festgestellt. Im Gegensatz zu den meisten Untersuchungen konnten Lewine und Meltzer eine signifikante posi-

tive Korrelation zwischen den negativen Symptomen und der Aktivität der Monoaminoxidase aus den Blutplättchen männlicher, nicht behandelter Schizophrener nachweisen (Lewine, R.J. und Meltzer, H.Y., Psychiatry Res. 12, 99-109 (1984)). Auch Schildkraut und Mitarbeiter fanden eine erhöhte Monoaminoxidase-Aktivität in den Blutplättchen von Patienten, die unter schizophreniebezogener Depression litten (Schildkraut et al., Schizophr Bull. 6, 220-225(1980); Schildkraut et al., Am J Psychiatry 135, 110-112(1978)).

Daneben gab es in jüngerer Zeit Hinweise aus epidemiologischen Analysen und Verhaltensstudien, die auch eine Rolle neuronaler nikotinischer Rezeptoren (nAChR) bei der Pathogenese neurologischer Erkrankungen einschließlich der Schizophrenie vermuten lassen. So wurde von einer Verringerung nikotinischer Acetylcholin-Rezeptoren bei Schizophrenen berichtet und insbesondere der Alpha-7-Subtyp der nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren wird als für eine schizophrene Erkrankung relevant angesehen. Diese Beobachtungen führten zu einem Interesse an allosterischen Modulatoren nikotinischer Acetylcholin-Rezeptoren, wie beispielsweise Galanthamin, zur Behandlung neurologischer Erkrankungen, die mit einer veränderten Funktion oder Expression nikotinischer Acetylcholin-Rezeptoren in Zusammenhang stehen könnten (Deutsch, S.I. et al., Life Sciences 73, 2333-2361 (2003)).

Neben der psychotherapeutischen Betreuung bildet die Pharmakotherapie mit Antipsychotika, vorwiegend mit Neuroleptika, die Grundlage der Behandlung von schizophrenen Psychosen. Mit der Gabe von Psychopharmaka können die Symptome einer Schizophrenie gelindert werden. Die Neuroleptika können die Gespanntheit vermindern und den Patienten befähigen, über seinen Wahn hinaus mit anderen Menschen umzugehen, so dass die Prognose bei mehr als 50% der von Schizophrenie Betroffenen günstig ist. Diese können sich wieder

in das soziale Umfeld eingliedern und auch wieder arbeiten. Die Schizophrenie heilen können die Psychopharmaka jedoch nicht.

Die bestehenden Pharmakotherapien haben zudem die Nachteile, dass erhebliche Nebenwirkungen auftreten. So wiesen die Neuroleptika eine lange Liste von starken Nebenwirkungen wie Bewegungsstörungen, unwillkürliche Muskelzuckungen Dämpfung des Empfindens, Müdigkeit, Antriebslosigkeit und Gewichts Zunahme auf, von denen die meisten mit Ausnahme der unwillkürlichen Muskelzuckungen nach Absetzen des Medikaments zwar wieder verschwinden. Jedoch lässt das Auftreten der Nebenwirkungen auch erkennen, dass noch immer ein Bedarf an besseren Pharmakotherapeutika besteht, die weniger Nebenwirkungen aufweisen, deren Nebenwirkungen nicht so gravierend sind oder mit denen die Symptome einer schizophrenen Psychose nicht nur unterdrückt, sondern die Erkrankung sogar geheilt werden kann.

Ziel der vorliegenden Erfindung war es daher, Wirkstoffe für die Entwicklung verbesserter Psychopharmaka zur Behandlung schizophrener Psychosen bereitzustellen.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe durch die Verwendung von Desoxypeganin zur Behandlung der Schizophrenie oder zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der Schizophrenie gelöst.

Desoxypeganin (1,2,3,9-Tetrahydropyrrolo[2,1-b]chinazolin), ein Alkaloid der Summenformel $C_{11}H_{12}N_2$, kommt in Pflanzen der Familie Zygophyllaceae vor. Die Gewinnung von Desoxypeganin erfolgt vorzugsweise durch Isolierung aus der Steppenraute (*Peganum harmala*) oder durch chemische Synthese. Es ist der pharmazeutischen Wissenschaft aus der Literatur sowie insbesondere durch Patentschriften bekannt.

Die DE-A 199 06 978 bzw. WO 00/48582 beschreibt auf Desoxy-peganin basierende Arzneimittel zur Therapie der Drogensucht und Drogenabhängigkeit.

Die DE-A 199 06 979 bzw. WO 00/48445 beschreibt auf Desoxy-peganin basierende Arzneimittel zur Therapie der Nikotinabhängigkeit.

Die DE-A 199 06 975 bzw. WO 00/48599 beschreibt die Verwendung von Desoxypeganin zur Therapie der Alzheimer'schen Demenz.

In der DE-A 101 63 667 bzw. WO 03/053445 wird die Verwendung von Desoxypeganin zur Behandlung der klinischen Depression offenbart.

Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften wird Desoxypeganin zur Gruppe der reversibel wirkenden Cholinesterasehemmstoffe gezählt. Dass Desoxypeganin nicht nur die Acetylcholinesterase, sondern daneben auch Monoaminoxidasen hemmt, ist aus den angeführten Veröffentlichungen in allgemeiner Hinsicht bekannt. Die Monoaminoxidase hemmende Wirkung des Desoxypeganins wird dabei durchgängig als eine bloß ergänzende Wirkung beschrieben, welche die als hauptsächlich betrachtete Acetylcholinesterase-Hemmwirkung des Desoxypeganins verstärken soll.

Aufgrund seines doppelten Wirkmechanismus soll Galanthamin vorzugsweise zur Behandlung oder zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer schizophrenen Psychose verwendet werden, die mit einer erhöhten Monoaminoxidase-Aktivität und/oder verringerten Funktionalität (verringerte Aktivität oder verringerte Expression) nikotinischer Acetylcholin-Rezeptoren, insbesondere des Alpha 7-Subtyps, in Zusammenhang steht.

Die Verabreichung von Desoxypeganin kann peroral oder parenteral erfolgen. Für die orale Verabreichung können bekannte Darreichungsformen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pastillen verwendet werden. Daneben kommen auch flüssige oder halbflüssige Darreichungsformen, beispielsweise als Trinklösungen in Betracht, wobei der Wirkstoff als Lösung oder Suspension vorliegt. Als Löse- oder Suspendierungsmittel können Wasser, wässrige Medien oder pharmakologisch unbedenkliche Öle (vegetabilische oder Mineralöle) verwendet werden.

Vorzugsweise sind die Desoxypeganin enthaltenden Arzneimittel als Depot-Arzneimittel formuliert, welche in der Lage sind, diesen Wirkstoff über einen längeren Zeitraum in kontrollierter Weise an den Organismus abzugeben.

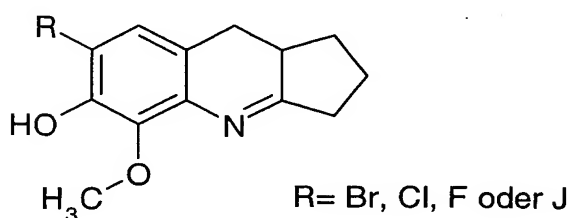
Darüber hinaus kann Desoxypeganin nach der Erfindung auch rektal (beispielsweise durch Einführung von Suppositorien), inhalativ (durch Einatmen von Aerosolen mit definierter Konzentration und Größenverteilung der Partikel), transdermal (durch wirkstoffhaltige Pflaster, Einreibellösungen, Gele usw.), transmucosal (im Sinne einer Resorption durch die Mund- und Nasenschleimhaut, wobei der Wirkstoff in der Mundhöhle durch Lösung im Speichel freigesetzt wird, oder durch Sprühlösungen und dergleichen in die Nase eingebracht wird), mittels implantierter Behältnisse (die den Wirkstoff passiv-osmotisch oder gesteuert mittels Minipumpen oder dgl. freisetzen), durch intravenöse, intramuskuläre oder subkutane Injektion und intrazerebroventrikulär verabreicht werden.

In Zusammenhang mit parenteraler Verabreichung können transdermale oder transmucosale Darreichungsformen besonders vorteilhaft für die erfindungsgemäße Verabreichung von Desoxypeganin verwendet werden, insbesondere klebende

transdermale therapeutische Systeme (Wirkstoffpflaster), wie sie spezifisch für Desoxypeganin in DE-A 199 06 977 beschrieben sind. Diese ermöglichen es, den Wirkstoff über einen längeren Zeitraum in kontrollierter Weise über die Haut an den zu behandelnden Patienten abzugeben.

Nach der Erfindung kann Desoxypeganin sowohl in Form seiner freien Base als auch als Säureadditionssalz zur Behandlung verwendet werden; als Salze werden Desoxypeganinhydrochlorid und Desoxypeganinhydrobromid bevorzugt. Daneben können auch Salze anderer pharmakologisch akzeptabler Säuren verwendet werden, z. B. Citrat, Tartrat oder Acetat.

In gleicher Weise sind anstelle von Desoxypeganin auch dessen in der Literatur beschriebene Derivate zu verstehen, insoweit diese gleichzeitig Hemmstoffe der Acetylcholinesterase und von Monoaminoxidasen sind. Dazu zählen das in *Synthetic Commun.* 25(4), 569-572 (1995) beschriebene 7-Bromdesoxypeganin, ebenso die in *Drug Des. Disc.* 14, 1-14 (1996) beschriebenen 7-Halo-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganine der allgemeinen Formel



7-Brom-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin
 7-Chlor-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin
 7-Fluor-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin
 7-Jod-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin

Des weiteren sind auch die in *Ind. J. Chem.* 24B, 789-790 (1985) beschriebenen Derivative des Desoxypeganins verwend-

bar, nämlich 1,2,3,9-Tetrahydro-6,7-methylenedioxyppyrrulo[2,1-b]chinazolin und 2,3-Dihydro-6,7-dimethoxyppyrrulo[2,1-b]chinazolin-9(1H)-on.

Die Arzneiformen, welche gemäß vorliegender Erfindung zur Verabreichung von Desoxypeganin verwendet werden, können einen oder mehrere folgender Zusatzstoffe enthalten:

- Antioxydantien, Synergisten, Stabilisatoren;
- Konservierungsmittel;
- Geschmackskorrigentien;
- Färbemittel;
- Lösemittel, Lösungsvermittler;
- Tenside (Emulgatoren, Solubilisatoren, Benetzer, Entschäumer);
- Viskositäts- und Konsistenzbeeinflusser, Gelbildner;
- Resorptionsbeschleuniger;
- Adsorptionsmittel, Feuchthaltemittel, Gleitmittel;
- Zerfalls- und Lösungsbeeinflusser, Füllmittel (Streckmittel), Peptisatoren;
- Freisetzungverzögerer.

Diese Aufzählung ist nicht abschließend; die in Frage kommenden physiologisch unbedenklichen Substanzen sind dem Fachmann bekannt.

Desoxypeganin wird vorzugsweise in einer Arzneizubereitung verabreicht, welche den Wirkstoff in Anteilen von 0,1 bis 90 Gew.-%, besonders bevorzugt in Anteilen von 2 bis 20 Gew.-%, enthält, jeweils berechnet als freies Desoxypeganin. Die erfindungsgemäß verwendeten desoxypeganinhaltigen Arzneizubereitungen können darüber hinaus die Zusatzstoffe wie Hilfsstoffe, Trägerstoffe und/oder Stabilisatoren in den dem Fachmann bekannten Mengen enthalten.

Die täglich verabreichte Dosis liegt vorzugsweise im Bereich von 0,1 bis 100 mg, insbesondere von 10 bis 50 mg. Sie ist in Abhängigkeit von den individuellen Voraussetzungen entsprechend einzustellen.

ANSPRÜCHE

1. Verwendung von Desoxypeganin, als freie Base oder als Säureadditionssalz, oder eines Derivats des Desoxypeganins, insoweit dieses gleichzeitig Hemmstoff der Acetylcholinesterase und der Monoaminoxidase ist, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer schizophrenen Psychose.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel den Wirkstoff Desoxypeganin in Anteilen von 0,1 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 2 bis 20 Gew.-%, berechnet als freies Desoxypeganin, enthält.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel eine Depotwirkung aufweist.

4. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel ein oral verabreichbares Arzneimittel ist.

5. Verwendung einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel ein parenteral verabreichbares Arzneimittel ist.

6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel ein transdermal verabreichbares Arzneimittel ist.

7. Verwendung von Desoxypeganin, als freie Base oder als Säureadditionssalz, oder eines Derivats des Desoxypeganins, insoweit dieses gleichzeitig Hemmstoff der Acetylcholinesterase und der Monoaminoxidase ist, zur Behandlung einer schizophrenen Psychose.

8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die verabreichte Dosis im Bereich von 0,1 bis 100 mg, vorzugsweise 10 bis 50 mg, pro Tag liegt.

9. Verwendung nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass Desoxypeganin in einer Arzneizubereitung verabreicht wird, welche den Wirkstoff in Anteilen von 0,1 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 2 bis 20 Gew.-%, berechnet als freies Desoxypeganin, enthält.

10. Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass Desoxypeganin in einer Arzneizubereitung verabreicht wird, die eine Depotwirkung aufweist.

11. Verwendung nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass Desoxypeganin oral verabreicht wird.

12. Verwendung nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass Desoxypeganin parenteral verabreicht wird.

13. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass Desoxypeganin transdermal verabreicht wird.

14. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die schizophrene Psychose mit einer erhöhten Monoaminoxidase-Aktivität und/oder verringerten Funktionalität (verringerte Aktivität oder verringerte Expression) nikotinischer Acetylcholin-Rezeptoren, insbesondere des Alpha 7-Subtyps, in Zusammenhang steht.

15. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Derivat des Desoxypeganins, insoweit dieses gleichzeitig Hemmstoff der Acetylcholin-esterase und der Monoaminoxidase ist, aus der Gruppe aus-

gewählt ist, die aus 7-Bromdesoxypeganin, 7-Brom-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin, 7-Chlor-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin, 7-Fluor-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin, 7-Jod-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin, 1,2,3,9-Tetrahydro-6,7-methylenedioxyppyrrulo[2,1-b]chinazolin und 2,3-Dihydro-6,7-dimethoxyppyrrulo[2,1-b]chinazolin-9(1H)-on besteht.

Zusammenfassung

Desoxypeganin, als freie Base oder als Säureadditionssalz, oder ein Derivat des Desoxypeganins, insoweit dieses gleichzeitig Hemmstoff der Acetylcholinesterase und der Monoaminooxidase ist, können zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer schizophrenen Psychose verwendet werden.